

原 著 (第21回若手奨励賞受賞論文)

Small for gestational age 児の成長および神経学的発達の予後

竹内 竣亮^{1,2)}, 須賀 健一²⁾, 庄野 実希²⁾, 中川 竜二²⁾, 香美 祥二²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学病院小児科

(平成31年3月8日受付) (平成31年4月16日受理)

Small for gestational age (SGA) 児は低身長や発達障害, 精神発達遅滞のリスクが高いとされている。本検討は徳島大学病院 NICU・GCU を退院した SGA 児の長期追跡を行うことで予後の検討を行うことを目的とした。2012年から2014年の3年間で NICU・GCU を退院した児は540例であり SGA 児は106例 (19.6%) であった。106例のうち染色体異常, 先天奇形症候群などを除き, 長期追跡可能であった SGA 児75例に対し検討を行った。3歳時に身長が $-2.5SD$ 以下であり, SGA 性低身長として GH 治療を行った SGA 児は4例 (5%) であった。4例ともに GH 治療により身長および体重の SD スコアの改善が得られていた。発達障害3例 (4%), 精神発達遅滞5例 (6%) であった。当院 NICU・GCU を退院した SGA 児の予後の概要が明らかとなった。今後症例数の蓄積とさらに長期の予後の調査が必要と考えられた。

Small for gestational age (SGA) 児は出生身長および体重が在胎週数相当の10パーセンタイル未満と定義されている。SGA 児は SGA 性低身長, 注意欠陥多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder: ADHD), 自閉症スペクトラム (Autism Spectrum Disorder: ASD) などの発達障害や精神発達遅滞 (Mental Retardation: MR) のリスクが高いとされている¹⁾。SGA 児は成人期に糖尿病やメタボリック症候群のリスクも高いとされており, 将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは, 胎児期や生後早期の環境の影響を強く受けて決定されるとする Developmental Origins of Health and Disease のひとつの例と考えられている^{2,3)}。自施設では SGA 児は原則として NICU・GCU に入院して輸液管理を行い, 低血糖を予防している。さらに severe SGA 児や preterm

SGA 児に対しては積極的にアミノ酸補充など中心静脈栄養による栄養管理も行っている。しかしこれまで自施設における NICU・GCU を退院した SGA 児の予後についての調査は行われておらず, 今回小児科学会から提唱された新しい在胎期間に対する標準体格基準⁴⁾に基づく SGA 児の予後調査を行った。

対象および方法

2012年1月1日~2014年12月31日までの3年間に徳島大学病院 NICU・GCU を退院した SGA 児を対象とし, 後方視的に診療録を元に検討を行った。退院時に両親からフォローアップの必要性について説明を行い口頭による同意を得た。対象のうち染色体異常・先天奇形症候群, 神経筋疾患, 死亡例, 転居等により長期追跡が中断された症例は除外した。長期追跡が可能であった SGA 児75例に対し, 2018年11月時点で SGA 性低身長のため成長ホルモン (Growth Hormone: GH) 治療を行っているもの, ADHD, ASD, MR の有無について検討を行った。SGA 性低身長は出生時の体重および身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で, かつ出生の体重または身長のどちらかが在胎週数相当の $-2SD$ 未満であり, 暦年齢2歳までに $-2SD$ 以上に catch-up しなかったものと定義し, SGA 性低身長のうち暦年齢が3歳以上, 成長率 SD スコアが $0SD$ 未満, 身長 SD スコアが $-2.5SD$ 未満であり保護者の同意が得られたものに GH 治療を開始した。群間比較には解析ソフト Prism7 を使用し, Mann-Whitney 検定を行い $P < 0.05$ を有意とみなした。

結 果

2012年1月1日から2014年12月31日までの3年間に徳島大学病院 NICU・GCU を退院した児は540例であり、SGA 児は106例 (19.6%) であった。染色体異常・先天奇形症候群21例，神経筋疾患1例，死亡例3例，中断例6例を除外し，長期追跡可能であったSGA 児は75例であった (図1)。

このうち満期産児は43例 (57%) で，早産例32例のうち5例は32週未満であった。平均在胎週数は36.3週で，平均出生体重は1823g (平均SDスコア -2.2)，平均出生身長41.8cm (平均SDスコア -2.3)，平均出生頭囲30.0cm (平均SDスコア -1.2) であった。平均観察期間は64ヵ月 (47~81ヵ月) であり，この間にGH治療を必要とした症例が4例 (5%)，ADHD・ASD例は3例 (4%)，MR例は5例 (6%) であった (表1)。

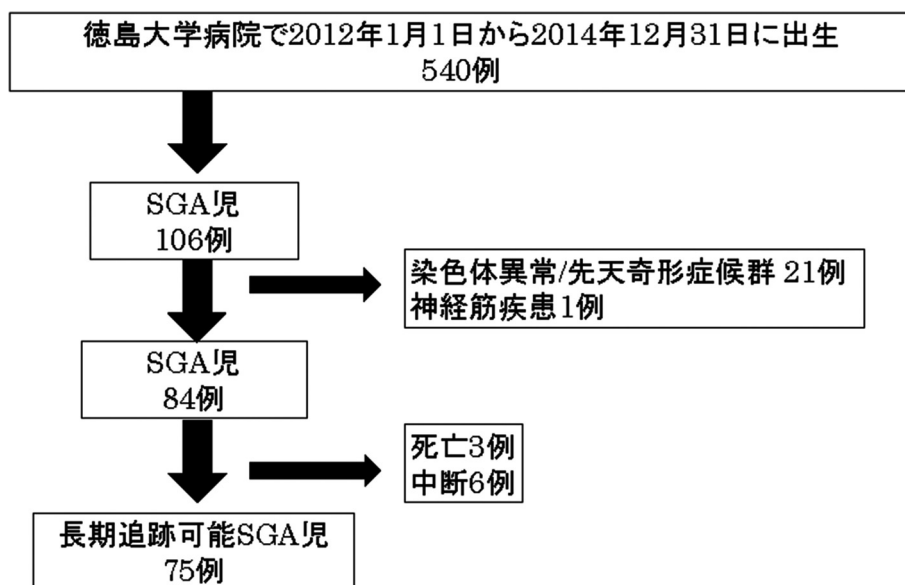


図1：徳島大学病院で2012年から2014年に出生したSGA 児

表1：SGA 症例の内訳

性別	男児：34例 (46%) 女児：41例 (54%)
在胎週数	32週未満：5例 32週以上37週未満：27例 37週以上42週未満：43例
平均±SD	
在胎週数 (週)	36.3±3.0 (25~40)
出生体重 (g)	1823±475 (572~2650)
SDスコア	-2.18±0.63 (-4.2~-1.2)
出生身長 (cm)	41.8±4.02 (28.5~47)
SDスコア	-2.26±0.77 (-4.4~-1.2)
出生頭囲 (cm)	30.0±2.44 (21~34.5)
SDスコア	-1.24±0.92 (-3.9~1.1)
予後	
GH治療例	4例 (5%)
発達障害例	3例 (4%)
MR例	5例 (6%)

GH治療を行った4例の周産期情報、中心静脈栄養の期間、Full feeding（母乳：100ml/kg/day）に達した日齢、GH治療開始年齢と身長SDについて表2にまとめた。4例中2例が早産で、症例4を除けば重度のFetal growth restrictionであり、症例4に関しても身長は-2.6SDであった。全例に中心静脈栄養が併用されていた。GH治療を必要としたSGA性低身長の4例とGH治療を必要としなかったSGA児71例とを比較して、在胎週数、出生児の体重SDスコア、身長SDスコア、頭囲SDスコアの検討を行ったが有意差は見られなかった(表3)。GH治療を行ったSGA性低身長4例のGH治療前後の身長SDスコア、体重SDスコアの推移を検討したところ、全ての症例でGH治療開始後にSDスコアの改善を認めた(図2A、2B)。

考 察

当院NICU・GCUに入院したSGA児の割合は約20%

と多かった。これは当院の周産母子センターが徳島県の周産期医療の中核を担っており、高齢や妊娠高血圧症候群などの子宮内発育不全のリスクが高いハイリスク妊婦が多いためであると考えられた。SGA児は生後1年以内にキャッチアップすることが多く、最終的にSGA児の90%が-2.0SD以上にキャッチアップするとされている。過去の報告ではGH治療を必要とするSGA児は2~7%とばらつきがあるが、今回の検討では5%であった^{5,6)}。SGA性低身長は多くが成人期も低身長となることが知られており、成人の低身長の約20%を占めると言われている⁷⁾。効果的に治療を行うためには早期のGH治療開始が重要であると考えられている。当院では出生したSGA児は新生児フォローアップ外来で継続して観察を行い、GH治療開始条件を満たすSGA性低身長症児は小児内分泌専門医と協力し、速やかに治療が開始している。今回の検討においてもSGA性低身長症児4例中3例は3歳から開始、1例は3歳時点ではSGA性低身長の基準を満たさなかったが基準を満たした4歳

表2：GH治療症例の詳細

	症例1	症例2	症例3	症例4
性別	M	F	M	F
Apgar score	3/9	8/9	8/9	8/10
在胎週数	32w4d	37w3d	38w6d	31w5d
分娩様式	C/S	C/S	C/S	C/S
出生体重 (g)	1066	1230	1946	1070
SDスコア	-2.5	-3.7	-2.6	-1.8
出生身長 (cm)	36	39	43	34
SDスコア	-2.4	-4.1	-2.9	-2.6
胎児診断	FGR	FGR	FGR	FGR
中心静脈栄養 (TPN) の期間	14日間	19日間	8日間	25日間
Full feeding	生後12日	生後11日	生後7日	生後14日
GH治療開始	3歳0ヵ月	3歳0ヵ月	3歳1ヵ月	4歳2ヵ月
治療開始時の身長SDスコア	-2.7	-2.7	-2.6	-2.9

FGR：fetal growth restriction

C/S：cesarean section

Full feeding：母乳でWQ100ml/kg/dayとなった時期

表3：GH治療あり群とGH治療なし群の出生時の体格の比較

	GH治療なし群 (N=71)	GH治療群 (N=4)	P値
在胎週数	36.3 (25~41)	34.5 (31~38)	0.29
体重SD	-2.1 (-4.2~-1.2)	-2.6 (-3.7~-1.8)	0.13
身長SD	-2.0 (-4.4~-1.2)	-2.7 (-4.1~-2.4)	0.07
頭囲SD	-1.3 (-3.9~1.1)	-1.2 (-1.7~-0.7)	0.90

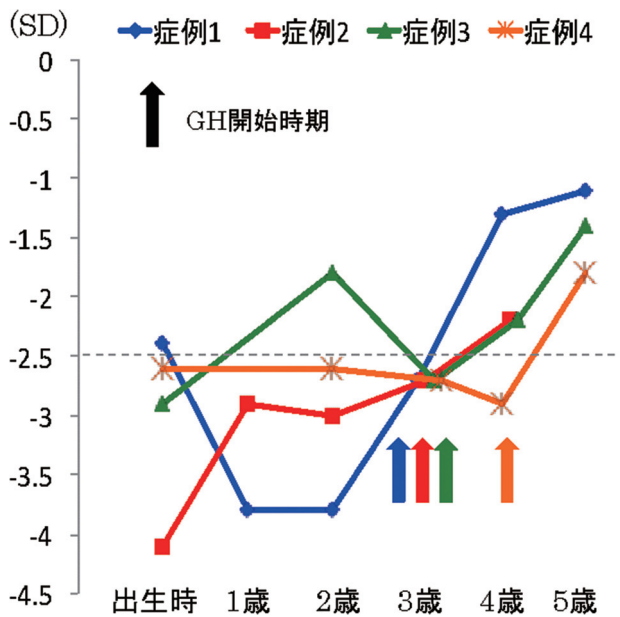


図 2A : GH 治療前後の身長 (SD) 推移

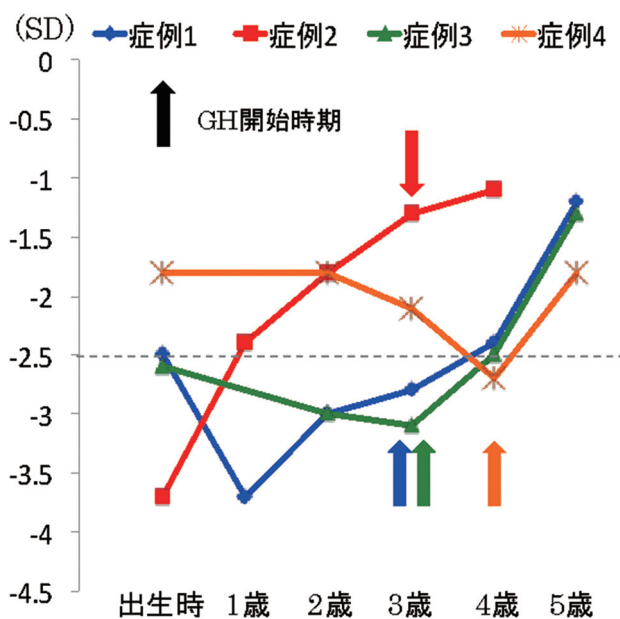


図 2B : GH 治療前後の体重 (SD) 推移

から治療を開始できていた。4例ともに開始後より速やかに身長、体重の改善を認めたことから今後の身長予後の改善につながると考えられた。

また、SGA児はADHD、ASDなどの発達障害やMRのリスクが高いとされている。一般集団におけるMRの頻度は1%とされている⁸⁾が、当院で出生・退院した

SGA児は6%であり一般集団と比較すると高頻度であった。一般の5歳時の発達障害の頻度は5%とされており⁹⁾当院で出生したSGA児は同程度であった。当院小児科外来でのSGA児のフォローアップ率は比較的高く、発達障害例やMR例に対する早期療育開始や児の特性についての家族への説明などによって児のQOLや予後の改善につながっていると考えられる。しかし本研究のStudy limitationとして、MR、発達障害児は新生児専門医師のスクリーニング後に小児神経専門医に紹介して診断されたものであるが、現時点では低年齢のために未診断となっている症例が存在する可能性は否定できない。また1-2歳までに身長のキャッチアップが見られたものは、出生時のSDスコアに応じてフォロー終了になっているものもあり、その中に発達障害児が存在する可能性も否定はできない。前向きコホートでの検討が必要と考えられる。当院NICUではSGA児に対して、新生児早期早期に母乳栄養に加えて中心静脈栄養を併用することによって短期間での体重増加に効果が見られているが、GH治療や発達障害、MRなどの頻度を下げることに参加しているかどうかについては今回の検討では明らかにならなかった。周産期管理へのフィードバックを行えるように、さらに症例数を増やし、長期間のフォローアップ研究を行う必要がある。

結 語

今回の検討で当院フォローアップ外来でのSGA児の予後の概要が明らかとなった。今後さらに症例数を増やし、長期の予後を検討する必要がある。

文 献

- 1) O'Keeffe, M. J., O'Callaghan, M., Williams, G. M., Najman, J. M., *et al.*: Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics.*, 112(2) : 301-7, 2003
- 2) Jaquet, D., Deghmoun, S., Chevenne, D., Collin, D., *et al.*: Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.*, 48(5) : 849-55, 2005
- 3) Murtaugh, M. A., Jacobs, DR. Jr., Moran, A., Steinberger, J., *et al.*: Relation of birth weight to

- fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care.*, **26**(1) : 187-92, 2003
- 4) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聡, 田村正徳 他: 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. *日本小児科学会雑誌*, **114**(8) : 1271-1293
 - 5) 加賀元宗, 工藤多佳子, 渡邊浩司: 当院で出生したSGA児の身長予後に関する検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, **53**(4) : 1060-1066, 2017
 - 6) Itabashi, K., Mishina, J., Tada, H., Sakurai, M., *et al.*: Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants.
 - 7) 田中敏章, 横谷進, 西美和, 長谷川行洋 他: SGA性低身長におけるGH治療ガイドライン. *日本小児科学会雑誌*, **111**(4) : 641-646, 2007
 - 8) Katusic, S. K., Colligan, R. C., Beard, C. M., O'Fallon, W. M., *et al.*: Mental retardation in a birth cohort, 1976-1980, Rochester, Minnesota. *Am J Ment Retard.*, **100** : 335-344, 1996
 - 9) Barbaresi, W. J., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Pankratz, V. S., *et al.*: How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, **156** : 217-224, 2002

Prognosis of growth and neurological development in small for gestational age infants

Shunsuke Takeuchi^{1,2)}, Kenichi Suga²⁾, Miki Shono²⁾, Ryuji Nakagawa²⁾, and Shoji Kagami²⁾

¹⁾*The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

【Background】 Small for gestational age (SGA) infants have multiple risk factors for short stature, developmental disorders, and metabolic diseases in adulthood. Our institute which plays central roles in perinatal medicine in Tokushima prefecture has many high risk pregnant women, therefore a relatively large number of SGA infants admitted to neonatal intensive care unit (NICU) and growth care unit (GCU).

【Objective】 To elucidate the prognosis such as short stature, neurodevelopmental disorder and mental retardation of SGA infants discharged from NICU and GCU in our hospital.

【Method】 SGA patients discharged from NICU and GCU in our hospital between 2012 and 2014 were enrolled in this study. Clinical data were collected from medical charts.

【Results】 There were 106 SGA infants (19.5%) discharged from NICU/GCU for 3 years. We excluded patients with congenital malformation syndrome, chromosomal abnormality, neuromuscular disorder, death and lost of follow-up, and finally 75 SGA infants were enrolled. Four SGA infants (5%) required growth hormone (GH) treatment for short stature and all of them were promoted growth significantly. Three SGA infants (4%) showed attention deficit hyperactivity disorder and/or autism spectrum disorder, and 5 SGA infants (6%) presented with mental retardation.

【Conclusion】 This study revealed the prognosis of SGA infants discharged from NICU and GCU in our hospital. Further large cohort with long-term observation is required.

Key words : small for gestational age, low stature, growth hormone, developmental disorder, mental retardation